UNTERSUCHUNGEN ÜBER DAS AUFTRETEN VON MAKRODONTIEN NACH PRÄNATALER GABE VON DIMETHYLNITROSAMIN (DMNA) IN DAS FRUCHTWASSER TRAGENDER BDE- BZW. BD 6-RATTEN

Reinhard Uebe

1977

DISSERTATIONS– UND FOTODRUCK FRANK oHG
8 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2 8 0 9 0 9 0

Aus der HNO-Poliklinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr.med. H.H. Naumann

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DAS AUFTRETEN VON MAKRODONTIEN NACH PRÄNATALER GABE VON DIMETHYLNITROSAMIN (DMNA) IN DAS FRUCHTWASSER TRAGENDER BDE- BZW. BD 6-RATTEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
REINHARD UEBE
aus
MÜNCHEN

1977

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität München

Berichterstatter: Priv.Doz.Dr.med. HERRMANN

Mitberichterstatter: Prof.Dr.med. H.H. Naumann

Dekan: Prof.Dr.Wolfgang Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 28. 6. 1977

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Inhaltsangabe

1. Einführung

1.1. Anatomie

1.2. Entwicklungsgeschichte

1.2.1. Anlage

1.2.2. Wachstum

1.2.3. Regeneration

2. Problemstellung

2.1. Allgemeine Vorbemerkungen

2.2. DMNA

2.3. Karzinogen und Fetus

2.3.1 Bisherige Applikationsformen und Tumorentwicklung

2.3.2. Mißbildungen durch Karzinogene und andere Noxen

2.4. Eigene Versuche

2.4.1. Vorversuch

2.4.2. Versuchsanordnung

2.4.2.1. Planung

2.4.2.2. Material

2.4.2.3. Methodik

2.4.2.4. Histologische Untersuchungsmethoden

2.4.3. Ergebnisse

2.4.3.1. BD 6

2.4.3.1.1. Makroskopisch

2.4.3.1.2. Mikroskopisch

2.4.3.2. BDE

2.4.3.2.1. Makroskopisch

2.4.3.2.2. Mikroskopisch

3. Diskussion

4. Zusammenfassung

5. Literaturverzeichnis

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546820_0075

1. Einführung

1.1. Anatomie

Das Gebiß der Ratte - für die Spezies der Nager charakteristisch - zeigt im Unter- und Oberkiefer je 2 Nagezähne, die sichelförmig gekrümmt und wurzellos sind. Sie reichen im Unterkiefer bis in die Region der 3. Molaren. Die konvexen Seiten und zum Teil auch die Seitenflächen sind von Schmelz überzogen, während palatinal dem Dentin eine 3-4 µ dicke Zementschicht aufliegt. Seitliche Schneidezähne, Canini und Prämolaren fehlen. Die drei Molaren nehmen vom ersten bis zum dritten an Größe ab (22).

1.2. Entwicklungsgeschichte

1.2.1. Anlage

Das erste Auftreten einer Dentallamina als leichte Verdickung des Oralepithels erfolgt bei den Incisoren am 14. Tag des intrauterinen Lebens (22), also zu Beginn der frühen fetalen Entwicklung (29). Die Gewebsdifferenzierung von Ameloblasten beginnt zwischen dem 18. und 19.Tag i.u. Die Dentition ist monophyodont.

1.2.2. Wachstum

Bei der Zahnbildung ist sowohl Gewebe epithelialen (Schmelz) als auch mesenchymalen Ursprungs (Dentin) beteiligt. Das Schmelzorgan besteht aus innerem und äußerem Schmelzepithel. Die mehrschichtig dichtgefügten Epithelzellen des inneren Schmelzepithels sind kronenwärts gereiht und differenzieren unter Annahme von zylinderförmiger Gestalt über die Präameloblasten zu Ameloblasten (Schmelzbildnern) (22).

An das innere Schmelzepithel lagern sich die benachbarten Mesenchymzellen dicht an und differenzieren ebenfalls über eine Zwischenstufe (Proodontoblasten) zu zylinderförmigen Odontoblasten. "Junge Odontoblasten" sezernieren das un-

verkalkte Prädentin, "reife Odontoblasten" das verkalkte Dentin. Mit der Bildung des Dentins durch die Odontoblasten beginnt die Entwicklung der Zahnhartsubstanzen. Prädentin und Dentin enthalten außer der organischen Grundsubstanz lange, verzweigte Odontoblastenfortsätze, welche in röhrenförmigen Kanälchen das Zahnbein durchziehen. Die schubweise verlaufende Verkalkung des Prädentins verursacht das typische Schichtungsmuster des Dentins (44).

Im Rahmen dieser Arbeit wird nicht auf Verkalkungstheorien eingegangen, da bei der Verarbeitung des Knochens zu histologischen Schnittpräparaten eine Entkalkung des Gewebes durchgeführt wurde. Damit können z.B. keine histologischen Aussagen über den Schmelz gemacht werden.

1.2.3. Regeneration

1768 wurde erstmals die Theorie der Regeneration der Nagerincisoren aufgestellt (11). 1823 gelang OUDET der Beweis dieser Theorie, als er die Regeneration der am Gingivalsaum abgetrennten Nagezähne von Kaninchen beschrieb (37). Während bei den Molaren das Schmelzorgan nach Ausbildung der Zahnkrone degeneriert, muß bei den Incisivi die durch das Nagen entstandene Abrasion an den Okklusionsflächen durch permanentes Wachstum kompensiert werden. Nach DONALDSON beträgt das tägliche Durchschnittswachstum der Rattenincisoren bei 11,21, 0,52mm/die, bei 31,41 0,88mm/die (22). HERRMANN gibt für 11,21 0,328mm/die und für 31,41 0,464 - 0,470mm/die an (24). Diese Werte wurden bei der Norwegischen Wanderrate bestimmt. Daraus schließt HAGEMANN, daß die Primärdentinschicht nach 125 Tagen vollständig abgenutzt ist (22). Unter dem Einfluß der Abrasion differenziert die Pulpa jedoch neue Odontoblasten, die wiederum Sekundärdentin zur Erhaltung der Dentinschicht bilden.

2. Problemstellung

2.1. Allgemeine Vorbemerkungen

Die beschriebene Regenerationsfähigkeit der Nagerincisivi sowie die unterschiedlichen Zellfunktionen verschiedener Zellarten im Bereich der Incisorbasis (ständige Proliferation, Induktion, Differenzierung, Zellpolarisierung, Sekretion und Mineralisierung) (38) machen dieses Organ zu einem geeigneten Modell für die Untersuchung des Wirkungsmechanismus verschiedener chemischer und physikalischer Noxen, wie z.B. Zytostatika (33), A- bzw. Hypervitaminosen (39), Röntgenstrahlung (12), radioaktive Substanzen (16).

In dem im Folgenden beschriebenen Versuch wird der Einfluß eines Kanzerogens auf dieses Organ nach direkter Applikation in das Fruchtwasser, ohne die Möglichkeit vorheriger metabolischer Umwandlung, untersucht. Dabei ist von Vorteil, daß die Incisorbasis nach Öffnung der Mundbucht enoral und exoral vom Fruchtwasser und den darin enthaltenen Agentien umspült wird.

2.2. DMNA

Die Substanz DMNA (Dimethylnitrosamin) ist bekannt als ein sehr potentes Kanzerogen und selektiv wirkendes Lebergift (1). In Abhängigkeit von der Applikationsform (oral, s.c., i.v., intraperitoneal) erzeugt DMNA bei Ratte und Maus u.a. Leberkarzinome (32, 13, 42), Lungentumoren (4, 6), Neurinome (21), Nierentumoren, Lymphome, Gefäßtumoren (3) und nach Inhalation selektiv Tumoren der Ethmoturbinalia (10).

2.3. Karzinogen und Fetus

2.3.1. Bisherige Applikationsformen und Tumorentwicklung

LARSEN (31) hat bei den Nachkommen weiblicher Mäuse, die während der Schwangerschaft mit Urethan behandelt wurden,

Lungentumoren erzeugt. In jüngerer Zeit konnten bei vielen Tierexperimenten mit bestimmten Substanzen auch dia- bzw. transplacentar bösartige Tumoren bei den Feten induziert werden. Es entstehen z.B.: Leberkarzinome durch Diäthylnitrosamin (9) oder Orthoaminoazotoluen (15), Lungentumoren durch 4-Nitroquinoline-1-oxid (36) und Äthylnitrosoharnstoff (2), sowie Leukämien (2) und neurogene Malignome (18, 26). Sämtliche o.g. Kanzerogene wurden dem Muttertier entweder s.c., i.v., oral oder intraperitoneal verabreicht.

Die ersten pränatalen karzinogenen Effekte beim Menschen wiesen GREENWALD und HERBST bei 14 Frauen mit vaginalen Adenokarzinomen nach, deren Mütter mit synthetischen Östrogenen behandelt worden waren (19, 23).

2.3.2. Mißbildungen durch Karzinogene und andere Noxen

Viele Karzinogene wirken auch mutagen oder teratogen (7, 34). So induzieren z.B. N-Methyl-N-Nitrosoharnstoff Tumoren am Gehirn und Rückenmark (9) und Dimethylnitrosoharnstoff Tumoren an Gehirn und Nieren (10), sowie Mißbildungen an Gehirn, Gesicht und Extremitäten (34) bei Rattenfeten. Äthylnitrosoharnstoff ruft Tumoren an Gehirn und Rückenmark sowie Leukämie (10) hervor und verursacht Mißbildungen der Augen und des Gehirns (17). Auch andere Karzinogene wie z.B. Methylhydrazin, das Mißbildungen der Gesichts- und kaudalen Region erzeugt (34), N-N-Diäthylhydrazin sowie Urethan (Nierenmißbildungen) (10, 35) und 5-(3, 3-Dimethyl-1-Triazeno)-Imidazol-4-Carbosamid (DIC), die Mißbildungen des Unterkiefers, Gaumens, Gehirns und der Extremitäten verursachen (5), wirken beim Rattenembryo teratogen.

Bei allen teratogenen chemischen oder physikalischen (Strahlung, Hypoxie u.ä.) Noxen (34, 30, 41) ist der Zeitpunkt der Applikation entscheidend, da jedes Organ in der

[illegible] Implantationsperiode (25) mit besonders hoher Stoffwechselaktivität und dadurch bedingter Anfälligkeit für Noxen hat.

2.4. Eigene Versuche

2.4.1. Vorversuche

Es wurde die Wirkung von Dimethylnitrosamin und Methylvinylnitrosamin in verschiedener Dosierung am 15. Tag der Tragzeit in das Fruchtwasser injiziert und die Wirkung von N-Nitrosopiperidin und Dinitrosopiperazin nach s.c. Injektion in die Rattenfeten am 17. Tag der Gestation untersucht. Bei dieser Versuchsanordnung lösten alle vier [illegible] nach einer Beobachtungszeit von über zwei Jahren keine Tumorbildung aus. Nach Applikation von Dimethylnitrosamin in einer Dosis von 250 mg (± 100 mg/kg fetales Körpergewicht wurde bei einigen Tieren eine hyperplasiogene Wirkung auf die Entwicklung der Incisoren beobachtet, die bei den Kontrollwürfen, denen statt DMNA eine äquivalente Menge physiologischer Kochsalzlösung in das Fruchtwasser injiziert worden war, fehlte.

2.4.2. Versuchsanordnung

2.4.2.1. Planung

Im ersten Teil der Untersuchungen wurde die Versuchsanordnung des Vorversuchs abgewandelt. Um eine mögliche gengebundene Abhängigkeit der Incisorwachstumsstörungen zu klären, wurden anstelle des BDE-Stammes BD 6-Ratten verwandt. Das Kanzerogen (DMNA) und seine Dosierung wurden wie im Vorversuch beibehalten. Für den in den Vorversuchen ermittelten Zeitpunkt der Applikation des Kanzerogens (15. Tag i.u.) in das Fruchtwasser sprachen neben den bisher erzielten Ergebnissen auch die in Kap. 1.2.1. erwähnten entwicklungsgeschichtlichen Daten.

In Ergänzung dazu wurde ein Teil der Feten auch am 13. bzw. 17. Tag der Gestation mit dem Kanzerogen behandelt. Die Dosen betrugen entsprechend dem Vorversuch 250 (± 100) mg/kg fetales Körpergewicht.

Das Durchschnittsgewicht der Feten am 13., 15. und 17. Tag wurde folgendermaßen ermittelt: Jeweils 10 schwangere Muttertiere wurden zu den genannten Zeitpunkten laparatomiert, die Feten aus den Fruchtblasen entnommen und gewogen. Es zeigte sich, daß die Schwankungsbreite des ermittelten Gewichts der Feten bei ± 40 % lag.

Im zweiten Teil des Versuches wurde der Vorversuch so exakt wie möglich reproduziert. Ratten des BDE-Stammes wurde am 15. Tag der Schwangerschaft 250(± 100)mg DMNA/kg fetales Körpergewicht in das Fruchtwasser injiziert.

Der Kontrollversuch, der schon während des Vorversuchs mit 20 Rattenwürfen des BDE-Stammes durchgeführt worden war, wurde nicht wiederholt.

2.4.2.2. Material

Die BDE-Ratten wurden vom Zentralinstitut für Versuchstierzucht in Hannover bezogen. Es handelte sich um Tiere der Inzuchtgeneration F_{33}.
Genetik: H-1^{w} H-6^{d}, CCPPaahh
Fellfarbe: Schwarze Haubenschecke
Charakteristika: Mikroophthalmie und Megoesophagus

Über die Genetik der BD 6-Ratten gibt Tabelle I Auskunft.

Pigmentierungsfaktoren, Fellfarbe			Scheckungsfaktoren
Symbole:	CP = dunkel	CPA = wildfarben CPa = schwarz	H = Fell voll ausgefärbt
C = Chromogen	Cp = hell rotäugig	CpA = gelb Cpa = sandfarben	h = Haubenscheckung

Ausgangsstämme	BD I			BD II		
Phänotyp:	gelb, rotäugig			albino		
Genotyp:	CCppAAHH			ccPPaahh		
F_1 - Hybriden Phänotyp: wildfarben	CcPpAaHh					
Aufspaltung reine Stämme, Genotyp	CPA	CPa	CpA	Cpa	cPa	cpa
Phänotyp, Fell: Augen:	wildfarb. dunkel	schwarz dunkel	gelb rot	sandfarb. rot	albino hellrot	albino hellrot
BD - Stämme Kombination mit H Fell voll gefärbt	IX	VI	I	VII		
Kombination mit h Haubenscheckung	VIII	IV	III	V	KK	X

Tabelle I: Übersicht über die Züchtung sowie über die Genotypen und Phänotypen der Rattenstämme BD I - X. (Nach Druckrey, Danneberg, Dischler u.Steinhoff/ Reinzucht von Rattenstämmen) (8)

Die Tiere wurden in vollklimatisierten Räumen in Makrolon Einzelkäfigen gehalten. Sie bekamen Trinkwasser und Altromin Standardkost ad libitum.

Das Kanzerogen wurde von der Fa. Schuchardt, München, bezogen. Es handelte sich dabei um N-Nitroso-Dimethylamin (DMNA), Molekulargewicht :74,08:99% (GC), D_4^{20} 1,01 leicht löslich in Wasser, Alkohol und Äther (43).

Appliziert wurde das Kanzerogen mit einer 10µ fassenden Hamilton-Spritze, mit der eine Minimalmenge von 1 µ injiziert werden kann.

2.4.2.3. Methodik

Es wurden bei beiden Versuchen die gleichen Methoden angewandt. Gegen 22^{00} wurden die vermutlich befruchtungsfähigen Weibchen zu den Böcken in den Käfig gesetzt, wobei nur Tiere des gleichen Wurfs gepaart wurden. Dieses Vorgehen brachte eine höhere Befruchtungsquote, da die männlichen Tiere auf einen Käfigwechsel empfindlicher reagierten. Nach Separieren der Tiere am nächsten Morgen um 7^{00} wurde bei den Weibchen ein Scheidenabstrich vorgenommen. Das Präparat wurde nach Romanowsky-Giemsa gefärbt und mikroskopisch auf vorhandene Spermien untersucht.

Die weiblichen Tiere mit positivem Abstrichergebnis wurden am 13., 15., bzw. 17. Tag post coitum folgendermaßen behandelt:

Die Tiere wurden in Narkose (Äther) versetzt, in Rückenlage fixiert, am Bauch geschoren und mit Alkohol desinfiziert. Nachdem die Bauchhöhle eröffnet worden war, konnten die im Uterus perlschnurartig aufgereihten Feten freigelegt werden. Die Lage der Feten in der Fruchtblase wurde diaphanoskopisch bestimmt, wobei der Uterus und die Darmschlingen mit physiologischer Kochsalzlösung benetzt wurden, um eine Schädigung

durch Austrocknen zu vermeiden. Dann wurde das Kanzerogen mit der Hamiltonspritze in das Fruchtwasser injiziert. Der beim Zurückziehen der Nadel austretende Fruchtwassertropfen bot die Gewähr dafür, daß das Kanzerogen durch die Fruchtblase in das Fruchtwasser gelangt war. Nachdem die Feten wieder in die Bauchhöhle reponiert worden waren, wurde die Bauchdecke mit 5 - 6 Nähten verschlossen und die Narkose ausgeleitet.

2.4.2.4. Histologische Untersuchungsmethoden

Zur mikroskopischen Untersuchung wurde bei den getöteten Jungtieren die Mandibula exartikuliert und median gespalten. Die Maxilla wurde durch einen Sägeschnitt, der unterhalb der Orbita beginnend, parallel zur Kauebene geführt wurde, vom Schädel getrennt (Abb.1, Linie A). Die Zähne wurden daraufhin 2 Wochen lang in 5%iger Salpetersäure entkalkt. Die Präparate wurden nach der Fixation in Paraffin eingebettet und mit Hämatoxilin-Eosin gefärbt. Von den UK-Präparaten wurde je ein Zahn längs bzw. quer geschnitten. Die Oberkiefer wurden nur quer geschnitten. Eine Stufe umfaßte je 12 Schnitte, wobei bei den Querschnitten die erste Stufe extraalveolär, die zweite Stufe in Höhe des Gingivalsaumes und die dritte, sowie die folgenden Stufen im Abstand von 1 mm fortlaufend bis zur Incisorbasis gelegt wurden (Abb.1, Schnittrichtung der UK-Querschnitte bezeichnet Linie B).

Abb.1: Schematische Darstellung des Rattengebisses
(Zeichnung H.Münchberg)

2.4.3. Ergebnisse

2.4.3.1. BD 6

2.4.3.1.1. Makroskopisch

Bei 64 Feten, die sich auf 9 Würfe verteilten, wurde am 15. Tag der Gestation 250 (± 100)mg DMNA/kg fetales Körpergewicht in das Fruchtwasser injiziert. Von den 64 behandelten Feten wurden 30 lebend geboren und waren lebensfähig. Von den restlichen 34 Tieren wurden 31 nicht geboren, sondern in den Uterushörnern resorbiert (28, 14). Die restlichen 3 Tiere starben bei oder nach der Geburt aus ungeklärten Ursachen. Sie wiesen aber

keine Zeichen von Mißbildungen oder ähnlichen Defekten auf.

Am 13. Tag der Schwangerschaft wurden 36 Feten aus 5 Würfen mit DMNA behandelt und 27 Tiere wurden daraufhin lebend geboren.

Von den 34 Feten, denen am 17. Tag i.u. das Kanzerogen in das Fruchtwasser injiziert worden war, wurden ebenfalls 27 in 5 Würfen geboren.

Das bedeutet, daß die Letalitätsrate der am 13. und 17. Tag mit dem Kanzerogen behandelten Feten mit 25 bzw. 23,5 % wesentlich niedriger lag, als die der am 15. Tag behandelten Tiere (Letalitätsrate: 52,8 %).

Bei keinem der 84 Tiere, die während ihrer Fetalzeit mit DMNA in Berührung kamen, wurden unmittelbar nach der Geburt oder während einer anschließenden Beobachtungszeit von 18 Monaten bösartige Gewebsneubildungen, Mißbildungen oder andere auffällige Veränderungen beobachtet.

Applikations-zeitpunkt	13. Tag	15. Tag	17. Tag
Anzahl der Würfe	5	9	5
behandelte Feten	36	64	34
lebende Geburten	27	30	27
Letalitätsrate (in %)	25	52,8	23,5
Riesenzahn-bildungen	--	--	--

Tab.II: Ergebnisse BD 6

2.4.3.1.2. Mikroskopisch

Die mikroskopische Untersuchung einiger bezüglich des Zahnwachstums unauffälliger BD 6-Tiere ergab das gleiche Bild, wie es bei den unbehandelten Kontrolltieren gefunden wurde: Die Zähne waren das Pulpagewebe, die Zahnhartsubstanzen, den Zahnhalteapparat und das Querschnittverhältnis Pulpa/Dentin betreffend, histologisch unauffällig.

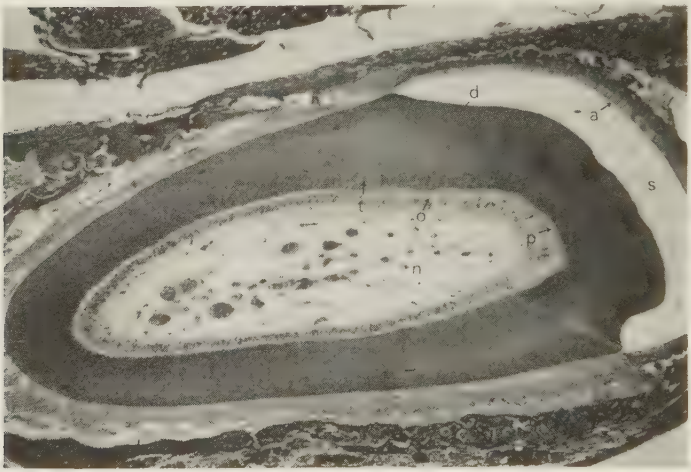

Abb.2: Querschnittsbild eines in Höhe des 2. Molaren geschnittenen unteren Incisivus (90 Tage altes Kontrolltier) Vergr.: 40-fach, HE - Färbung

d Dentin
s Raum,der vor der Entkalkung von Schmelz eingenommen wurde
o Odontoblasten
a Adamantoblasten
p Prädentin
n Pulpagewebe
t Dentinkanälchen

2.4.3.2. BDE

2.4.3.2.1. Makroskopisch

Von den 371 Feten, denen entsprechend dem Vorversuch am 15. Tag der Gestation 250(± 100)mg DMNA/kg fetales Körpergewicht in das Fruchtwasser injiziert worden war, wurden 135 in 47 Würfen lebend geboren.

Die normale Durchbruchszeit der unteren Incisivi liegt um den 10. Tag p.p. Bei einigen Tieren, die vom ersten Tag an auf durchbrechende Zähne kontrolliert wurden, zeigten sich die unteren Incisivi schon 3-4 Tage früher. Später hatten jedoch nicht alle diese Tiere ein übermäßiges Zahnwachstum. Bei 18 Tieren entwickelten sich innerhalb der ersten beiden Lebensmonate Riesenzahnbildungen, die die Nahrungsaufnahme erschwerten. Bei fast allen Tieren zeigten sich nach ca. 7 Wochen Bruchspuren an den Zähnen, so daß sich die Zähne von diesem Zeitpunkt an nicht mehr verlängerten. Der Zahnschmelz war an den Bruchstellen weißlich opak verfärbt.

Drei dieser Tiere wurden nach 2 bzw. $2\frac{1}{2}$ Monaten, als sich ihre Schneidezähne infolge dauernden Abbrechens nicht mehr verlängerten, getötet und histologisch untersucht. Die Schneidezahnlänge im UK betrug zu diesem Zeitpunkt ungefähr 150 % der Zahnlänge der Vergleichstiere. Die oberen Incisivi waren vergleichsweise nur geringfügig verlängert (durchschnittlich 20 %).

Applikations-zeitpunkt	13. Tag	15. Tag	17. Tag
Anzahl der Würfe	--	47	--
behandelte Feten	--	371	--
lebende Geburten	--	135	--
Letalitäts-rate (in %)	--	63,6	--
Riesenzahn-bildung	--	18	--

Tab. III: Ergebnisse BD E - Ratten

2.4.3.2.2. Mikroskopisch

Bei den Untersuchungen der histologischen Schnitte der Unterkieferincisivi fiel vor allem die erhebliche Verkleinerung des Cavum Pulpae im Vergleich zur Stärke der Dentinschicht auf. Um auch nicht genau senkrecht zur Zahnachse geschnittene Präparate vergleichen zu können, wurde die Stärke der Dentinschicht zum Durchmesser des Cavum Pulpae ins Verhältnis gesetzt. Es wurde in sagittaler und in lateraler Richtung gemessen.

Bei den unbehandelten Kontrolltieren ergaben sich für die in Höhe des 2. Molaren geschnittenen Incisivi folgende Verhältniszahlen von Dentinschicht zu Pulpadurchmesser: Sagittal 0,5, lateral 1,0 (Durchschnitswerte) (vgl. Abb.2)

Bei Tieren mit verlängerten Schneidezähnen ergaben sich für das Verhältnis $\frac{\text{Dentinstärke}}{\text{Pulpadurchmesser}}$ folgende Verhältniszahlen:

Sagittal (Abb.2 Linie S) 9,5

Lateral (Abb.2 Linie L) 8,5

Es handelt sich um Durchschnittswerte, die ebenfalls in Höhe des 2. Molaren gemessen wurden.

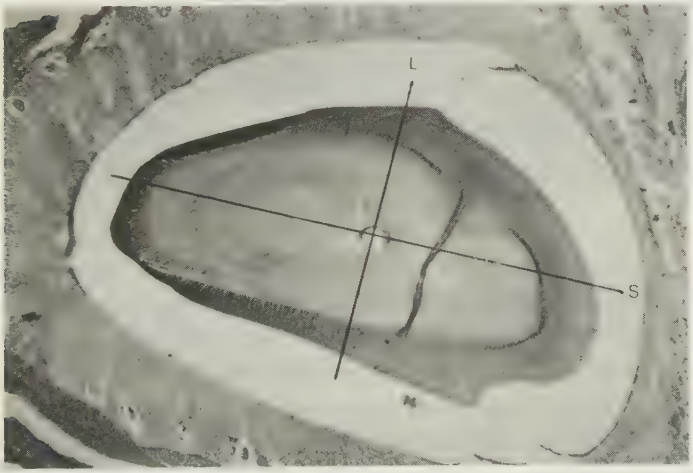

Abb.3: Querschnitt eines unteren Incisivus in Höhe des 2. Molaren, Vergr.: 20-fach, HE - Färbung

Dabei ist die Dentinstruktur in dem Bereich, in dem normalerweise die Pulpa zu erwarten ist, in konzentrischen Zonen ungleichmäßig, locker und teilweise unregelmäßig verkalkt. Charakteristika, die auf irreguläres bzw. Reizdentin schließen lassen (44).

Abb.4: Querschnitt eines unteren Incisivus in Höhe des 2. Molaren, Vergr.: 20-fach, HE-Färbung
→ Irreguläres Dentin, S: Unregelmäßige Dentinschichtung, P: Cavum Pulpae, D: Reguläres Dentin

3. Diskussion

Es ist bekannt, daß gelegentlich sehr alte Ratten aus bisher nicht näher bekannten Gründen Riesenzahnbildungen entwickeln. Gehäuft werden diese aber beim Tabby-Syndrom der Maus beobachtet. Als Ursache dieser Erscheinungen werden Gendefekte diskutiert (20,40). Da es sich bei den aufgetretenen Riesenzahnbildungen um junge Tiere handelt und außerdem spontane Mißbildungen bei Nagetieren sehr selten sind (29), muß man davon ausgehen, daß die hier besprochenen Zahnwachstumsstörungen auf die Verabreichung von DMNA ins Fruchtwasser zurückzuführen sind. Eine mechanische Ursache, bedingt durch

die Injektion in die Fruchtblase mit Läsion des OK bzw. UK, konnte ausgeschlossen werden, da nach Applikation einer entsprechenden Menge physiol. Kochsalzlösung keine Riesenzahnbildungen beobachtet wurden (vgl. Kap. 2.4.2.1.).

Aussagen darüber, inwieweit eine gengebundene Disposition und/oder das genaue Alter der Feten für die Entstehung einer Makrodontie entscheidend sind, können auf Grund der Untersuchungen nicht gesichert gemacht werden.

Da sich Ratten polyovulatorisch fortpflanzen, sind die Befruchtungszeitpunkte und damit das Alter der einzelnen Feten nicht exakt zu bestimmen.

Diese Streuung im Alter der Feten in Verbindung mit der Annahme einer teratogenetischen Terminationsperiode (25) mit erhöhter Empfindlichkeit gegenüber Noxen könnte sowohl die relativ niedrige Entartungsquote von 13,3 % sowie die Tatsache, daß immer nur ein oder höchstens zwei Tiere eines Wurfes Riesenzahnbildungen zeigten, erklären.

Gegen eine Wirkung im Sinne eines Karzinogens spricht das Fehlen der typischen Merkmale einer malignen Gewebsneubildung (Infiltratives Wachstum, Metastasierung usw.) sowie Untersuchungen von IVANKOVIC, in denen es nicht gelang, bei Ratten vor dem 21. Tag p.c. mit verschiedenen Nitrosaminen pränatal Krebs zu induzieren. Als Ursache hierfür wird eine Abhängigkeit des Abbaus von Nitrosaminen durch ein mikrosomales Drugmetabolizing-Enzyme-System angenommen, das die Umwandlung des DMNA in das "ultimale Karzinogen" bewirkt (45).

Allerdings wurde das Karzinogen dabei nicht in das Fruchtwasser appliziert.

Diese Feststellungen werden durch die Tatsache eingeschränkt, daß verschiedene Spezies, ja sogar verschiedene Genotypen derselben Spezies in manchen Fällen die gleiche Substanz unterschiedlich metabolisieren, und damit verschiedene Reaktionen erwartet werden können (29). Dies

könnte auch eine mögliche Erklärung dafür sein, daß nur BDE-Tiere Riesenzahnbildungen zeigten.

Auffallend ist auch der deutliche Anstieg der Letalitätsrate bei allen am 15. Tag behandelten Tieren (s. Tab.1 u. 2). Dies deutet auf eine zu diesem Zeitpunkt erhöhte Empfindlichkeit des fetalen Organismus gegenüber der verabreichten Substanz hin.

Entsprechend den von DRUCKREY definierten möglichen pränatal induzierten Schädigungen (27) handelt es sich im vorliegenden Fall um Defekte der Funktion in Verbindung mit morphologisch nachweisbaren Anomalien sowie Veränderungen des Regulationssystems.

Zusammenfassung

Bei der Applikation von 250(±100)mgDMNA/kg Körpergewicht am 15. Tag post coitum in das Fruchtwasser trächtiger Ratten des BDE-Stammes wurde eine hyperplasiogene Wirkung auf die Entwicklung der Incisivi, jedoch während einer zweijährigen Beobachtungszeit keine Tumorbildung beobachtet.

In den folgenden Versuchen wurde um eine mögliche gengebundene Abhängigkeit der Incisorwachstumsstörungen abzuklären ein anderer Rattenstamm (BD 6) verwendet. Um den Zeitpunkt der größten Empfindlichkeit des fetalen Organismus gegenüber dem Kanzerogen zu ermitteln, wurde das Kanzerogen am 13., 15. u.17. Tag der Tragzeit in das Fruchtwasser appliziert. Es gelang hierbei jedoch nicht, erneut Riesenzahnbildungen zu provozieren.

Bei der genauen Reprodukion des Vorversuches mit BDE-Ratten, denen am 15. Tag post coitum 250(±100)mgDMNA/kg Körpergewicht in das Fruchtwasser appliziert worden war, wurden bei 13,3 % der Nachkommen Riesenzahnbildungen beobachtet.

Ihre histologische Untersuchung ergab eine auffällige Ver-

kleinerung des Cavum Pulpae durch eine starke, konzentrisch unregelmäßig verkalkte Sekundärdentinschicht.

Die Entstehung der Makrodontie wurde unter pränataltoxikologischen Gesichtspunkten diskutiert.

Herrn Priv.Doz. Dr.med. I.Herrmann möchte ich am Schluß dieser Arbeit herzlich für die Anregung zu diesem Thema sowie für die zahlreichen Ratschläge zur Durchführung und die jederzeit gewährte Unterstützung danken.

LITERATURVERZEICHNIS

1	Barnes, J.M. u. Magee, P.N.:	Brit.J.Industr.Med.11,167 (1954)
2	Bhalchandra, A.D. u. Maier, H.:	Strain-and Age-dependent Transplacental Carcinogenesis by 1-Ethyl-1-nitrosurea in Inbred Strains of Mice. Cancer Res.34,764-770 (1947)
3	Cardesa, A., Pour, P., Rustia, M., Althoff, J. u. Mohr, U.:	The Syncarcinogenic Effekt of Methylcholantrene and Dimethylnitrosamine in Swiss Mice. Z.Krebsforsch.79,98-107 (1973)
4	Cardesa, A., Pour, P. u. Althoff, J.:	Comparative Studies of Neoplastic Response to a Single Dose of Nitroso Compounds. Z.Krebsforsch.81,229-233(1974)
5	Chaube, S.:	Protective Effekts of Thymidine, 5-Aminoimidazolecarboxamide, and Riboflavin against Fetal Abnormalities Produced in Rats by 5-(3,3-Dimethyl-1-triazeno) imidazole-4-carboxamide. Cancer Res.33,2231-2240(1973)
6	Clapp, N.K., Tyndall, R.L. u. Otten, J.A.:	Differences in Tumor Types and Organ Susceptibility in BALB/c and RF Mice following Dimethylnitrosamine and Diethylnitrosamine. Cancer Res.31,196-198(1971)

7 Di Paolo, J.A. u. Kotin, P.: Teratogenesis-Oncogenesis: a Study of Possible Relationships. Arch.Pathol.,81,3-23(1966)

8 Druckrey, H., Danneberg, P., Dischler, W. u. Steinhoff, D.: Reinzucht von 10 Rattenstämmen(BD-Stämme) und Analyse des genetischen Pigmentierungssystems. Arzneimittel-Forsch.12,911(1962)

9 Druckrey, H., Ivankovic, S. u. Preussmann, R.: Selektive Erzeugung maligner Tumoren im Gehirn und Rückenmark von Ratten durch N-Methyl-N-nitrosoharnstoff. Z.Krebsforsch.66,389-408(1965)

10 Druckrey, H., Preussmann, R., Ivankovic, S. u. Schmähl, D.: Organotrope carcinogene Wirkungen bei 65 verschiedenen N-Nitroso-Verbindungen an BD-Ratten. Z.Krebsforsch.69,103-201(1967)

11 Fougeroux de Bondaroy, A.D.: Observations anatomiques Hist.Acad.Roy.Sci.(1768)

12 Franke, H. u. Pließ, G.: Beitrag zur Testung biologisch-morphologischer Strahlenwirkungen. Strahlentherapie,116,85-96(1961)

13 Frei, J.V.: Toxicity,Tissue Changes,and Tumor Induction in Inbred Swiss Mice by Methylnitrosamine and -amide Compounds Cancer Res.30,11-17/1970)

14 Frohberg, H. u. Oettel, H.: Arch.Exp.Path.Pharmakol. 247,361(1964)

15 Gehlstein, V.I.: Vop.Onkol.7,58(1961)

16 Gerlach, K.-J.: Morphologische Veränderungen am Rattenincisor nach Incorporation von Ra224(Thorium) Diss.München(1970)

17 Givelber, H.M. u. DiPaolo, A.: Teratogenic Effects of N-Ethyl-N-nitrosourea in the Syrian Hamster. Cancer Res.29,1151-1155(1969)

18 Graw, J., Zeller, W.J. u. Ivankovic, S.: Entstehung von neurogenen Malignomen bei den Nachkommen von Sprague-Dawley Ratten nach perkutaner Applikation von Äthylnitrosoharnstoff(ÄNH) während der Tragzeit. Z.Krebsforsch.81,169-172(1974)

19 Greenwald, P., Barlow, J., Nasca, P.C. u. Burnett, W.S.: New Engl.J.Med.285,390(1970)

20 Grünberg, H., Cattonach, B.M., McLaren, A., Wolfe, H.G. u. Bowmann, P.: Proc.Poy.Soc.London B.,183(1972)

21 Haas, H., Hilfrich, J. u. Mohr, U.: Induction of Heart Tumors in Wistar Rats after a Single Applikation of Ethylmethanesulphonate and Dimethylnitrosamine. Z.Krebsforsch.81,225-228(1974)

22 Hagemann, E.: Ratte und Maus.Versuchstiere in der Forschung
De Gruyter & Co.,Berlin(1960)

23 Herbst, A.L., Ulfelder, H. u. Poskanzer, D.C.: Adenocarcinoma of the vagina: Association of maternal stilbestrol Therapy with tumor appearance in young women
New Engl.J.Med.284,878-881(1971)

24 Herrmann, M.: Über das Wachstum der Nagezähne bei Ratte, Meerschweinchen und Kaninchen.
Dtsch.Z.-,M.- u.K.-Heilk.18, H.1u.2(1953)

25 Holzner, J.H.: Pathologie des Menschen
Urban & Schwarzenberg, München(1973)

26 Ivankovic, S. u. Druckrey, H.: Transplacentare Erzeugung maligner Tumoren des Nervensystems.
Z.Krebsforsch.71,320-360(1968)

27 Ivankovic, S., Schmähl, D. u. Zeller, W.J.: N-Demethylierung des Carcinogens Dimethylnitrosamin durch embryonales menschliches Gewebe.
Z.Krebsforsch.81,269-272(1974)

28 Kalter, H. u. Warkany, J.: J.Exper.Zool.136,531(1957)

29 Kreybig, v.T.: Experimentelle Pränatal-Toxikologie
Arzneimittelforsch.17.Beiheft (1968)

30 Kriegel, H.u. Warkany, J.: Strahlenther.123,3(1964)

31 Larsen, C.D.: J.Nat.Cancer Inst.8,63-70(1947)

32 Magee, P.N. u. Barnes, J.M.: Induction of Kidney Tumours in the Rat with Dimethylnitrosamine J.Pathol.Bacteriol.84, 19-31(1962)

33 Mettner, W. u. Pließ, G.: Wirkungen der Zytostatika auf die Zahnentwicklung der Albinoratte. Frankfurter Z.Pathol.67, 96-108(1956)

34 Murphy, M.L. u. Chaube, S.: Cancer Chemother.Rep.40,1(1964)

35 Nomura, T.: Carcinogenesis by Urethan Via Mother's Milk and its Enhancement of Transplacental Carcinogenesis in Mice. Cancer Res.33,1677-1683(1973)

36 Nomura, T. et al.: Tumor Induction in the Progeny of Mice Receiving 4-Nitroquinoline 1-Oxide and N-Methyl-N-nitrosourethan during Pregnancy or Lactation. Cancer Res.34,3373-3378(1974)

37 Oudet, J.E.: Experiences sur l'acroissement continué et la reproduction des dentes chez les lapins. J.Physio.Exper.et Pathol.(1823)

38 Pließ, G. u. Pflüger, H.: Homologe Zahnkeimtransplantation und Zahnentwicklung. Frankfurter Z.Pathol.70,246-270(1960)

39	Pohto, M.:	Diss.Helsinki(1938)
40	Robins, M.W. u. Rowlatt, C.:	Dental Abnormalities in AGED Mice Derontologia 17,261-272(1971)
41	Russel, L.B.J.:	Exper.Zool.154,545(1950)
42	Schmähl, D. u. Preussmann, R.:	Cancerogene Wirkung von Nitrosodimethylamin bei Ratten. Naturwissensch.46,175(1959)
43	Schuchardt, GMBH.:	Chemikalien für die Krebsforschung. München (1970)
44	Schumacher, G.H.:	Anatomie und Biochemie der Zähne. G.Fischer,Stuttgart(1970)
45	Wiessler, M. u. Schmähl,D.:	Z.Krebsforsch.79,114-117(1973)

Lebenslauf

Am 24.4.1947 wurde ich als einziges Kind meiner Eltern Walter Uebe und Sophie Uebe (geb. Wörlen) in München geboren.

Von 1953 an besuchte ich die Volksschule am Winthierplatz in München. 1957 trat ich in das Wittelsbacher Gymnasium in München ein, wo ich im Frühjahr 1966 die Reifeprüfung ablegte. Nach Ableistung des Wehrdienstes begann ich im SS 1968 ein Geologiestudium an der Ludwig-Maximilians-Universität in München. Im WS 1969/70 wechselte ich das Studienfach und studierte Zahnheilkunde, ebenfalls in München. Dort bestand ich im SS 1975 das zahnmedizinische Staatsexamen.

Von August 1975 an bis heute arbeitete ich in verschiedenen Zahnarztpraxen als Assistent.